



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته بیوشیمی بالینی

عنوان:

بررسی ارتباط پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی ژن های گیرنده های اپلین (G212A,

A445C) و لپتین (223A>G) و ژن لپتین (G-2548A) با استعداد ابتلا به بیماری های

آترواسکلروز و فشار خون بالا

توسط: زهره نوذری

استاد راهنما: آقای دکتر غلامرضا اسدی کرم

استاد مشاور: دکتر محمد معصومی - دکتر مهدیه نظری

سال تحصیلی ۱۳۹۵-۱۳۹۶



kerman University Of Medical Sciences

Facualy of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

(MSC)

Title:

**Association of Polymorphisms of Apelin, Leptin and Leptin Genes
Receptors with the Susceptibility to Coronary Artery Disease and
Hypertension**

By

Zohreh Nozari

Supervisor:

Dr. Asadi Karam

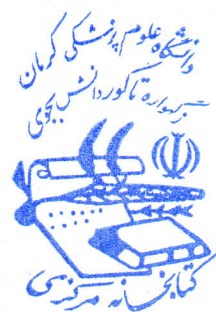
Advisor:

1- Dr. Nazari

2- Dr. Masoumi

Year:

2018



چکیده فارسی

مقدمه و اهداف: گیرنده اپلین در سطح قلب، شش، کلیه و سایر سلول ها بیان می شود، که در تنظیم فشار خون و آنژیوتنژ نقش دارد. لپتین هورمونی است که توسط آدیپوسیت ها تولید می شود و از طریق تنظیم کردن اشتها در تنظیم انرژی بدن نقش دارد. هدف این مطالعه بررسی چهار پلی مورفیسم از ژن های گیرنده های اپلین (G212A, A445C) و لپتین ($223A>G$) و ژن لپتین (G-2548A) در بیماران مبتلا به فشار خون بالا و آترواسکلروزیس می باشد.

روش ها: در مجموع 286 نفر با علائم مشکوک به بیماری قلبی - عروقی و کاندیدای آنژیوگرافی عروق کرونر وارد مطالعه شدند. چهار SNP در 60 بیمار مبتلا به فشار خون بالا بدون $CA(H^+A^-)$ ، 95 نفر با فشار خون بالا و $CA(H^+A^+)$ ، 61 نفر مبتلا به CA بدون فشار خون بالا (H^+A^+) و 70 نفر غیر مبتلا به فشار خون بالا و $CA(H^+A^-)$ به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت. استخراج DNA ژنومی به روش رسوب زدایی نمک انجام شد. ژنوتیپ های هر چهار SNP با استفاده از روش PCR-RFLP تعیین شدند. آزمون رگرسیون لجستیک چندگانه نیز جهت بررسی نقش مستقل ژنوتیپ ها بر روی فشار خون بالا و خطر ابتلا آترواسکلروز صورت گرفت. سطح معنی داری در آزمون ها 0.05/ در نظر گرفته شد.

یافته ها: تفاوت آشکاری بین فراوانی ژنوتیپی rs11544374 در گروه $H^+A^+ H^+A^+$ در مقایسه با گروه شاهد دیده شد (به ترتیب $P=0.00$ و $P=0.00$). در مورد پلی مورفیسم rs1137101 به طور آشکاری فراوانی آلل A در مقایسه با آلل G متفاوت است ($P=0.02$). نتایج آنالیز رگرسیون چند گانه پلی مورفیسم rs11544374 در مدل ژنتیکی بازگشتی ($AA VS AG+GG$) پس از تطابق نشان می دهد، ژنوتیپ GG به صورت معنی داری در برابر CAD ($OR=0.12$; 95% CI = 0.02-0.61; $p=0.01$) و همچنین در برابر H^+A^+ ($OR=0.40$; 95% CI = 0.17-0.98; $p=0.04$) اثر محافظتی دارد.

نتیجه گیری: پلی مورفیسم rs11544374 ژن گیرنده اپلین با ریسک ابتلا به فشار خون بالا و آترواسکلروز همراه است، در صورتی که آلل A پلی مورفیسم rs1137101 ممکن است به عنوان یک عامل محافظتی فشار خون بالا همراه با CAD محسوب شود.

کلید واژه: گیرنده اپلین؛ لپتین؛ گیرنده لپتین؛ فشار خون بالا؛ آترواسکلروز عروق کرونری؛ بیماری‌های قلبی -

عروقی؛ پلی‌مورفیسم.

Abstract

Introduction: Apelin receptor expressed on the surface of heart, lung, kidney and other cells that have a role in blood pressure regulation and angiogenesis. Leptin is a hormone that produced by adipocyte and regulates energy balance by adjusts appetite. The aim of the present study was to evaluate four SNPs of Apelin (G212A, A445C) and Leptin (223A>G) Genes receptors and leptin(G-2548A) gene in patients with atherosclerosis and high blood pressure.

Material and methods: This case-control study was carried out on 286 coronary artery disease (CAD) suspected patients. The participants were divided into 4 subgroups including; CAD patients with no hypertension (H^+A^+ , $n=61$), hypertensive patients with no CAD (H^+A^- , $n=60$), CAD patients with hypertensive (H^+A^+ , $n=95$) and non-hypertensive non-CAD subjects as control group (H^-A^- , $n=70$). Genomic DNA from whole blood was extracted and four SNPs (rs1137101 rs948847 rs11544374 rs7799039) were assessed by PCR-RFLP. Hardy-Weinberg equilibrium for each polymorphism and multinomial logistic regression was performed to evaluate roles of genotypes against hypertension and CAD risk.

Results: A significant differences was showed in the genotype frequency of rs11544374 in H^+A^+ and CAD group compared to control subjects ($P=0.00$, $P=0.00$ respectively). In the case of rs1137101 SNP, the prevalence of A allele compare to G allele were significantly different between four groups ($P=0.02$). Results of multinomial regression analysis indicated that rs11544374 SNP, the recessive genetic model (AA vs. AG+GG) showed GG genotype was meaningfully protective against CAD after (OR= 0.12; 95% CI = 0.02–0.61; $p = 0.01$) adjustment, and protective against H^+A^+ after (OR= 0.40; 95% CI = 0.17–0.98; $p = 0.04$) adjustment.

Conclusion: We conclude that G212A rs11544374 apelin receptor polymorphism has been protective effect on CAD, while the allele A of rs1137101 polymorphism may be considered as a hypertensive agent with CAD.

Key words: Apelin receptor, Coronary artery disease, Hypertension, Leptin, Polymorphism, SNP



بسمه تعالی

تاریخ.....

شماره.....



پیوست.....

صور جلسه دفاع از پایان نامه

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تحصیلات تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خاتم زهره نوذری دانشجوی رشته یوشیمی بالینی تحت عنوان " بررسی ارتباط پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی ژن های گیرنده های اپلین (G212A,A445C) و اپلین A>G)222 و ژن اپلین (G- 254 BA) با استعداد ابتلا به بیماری های آترواسکلروز و فشار خون بالا " در ساعت ۱۰ روز چهارشنبه مورخ ۹۷/۲/۱۹ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضاء
الف: استاد راهنما (اول)	جناب آقای دکتر شامرضا اسدی کرم	
ب: استاد راهنما (دوم)	
ج: استاد مشاور	جناب آقای دکتر محمد معصومی سرکار خانم دکتر مهدیه نظری	 
د: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر حسین للاح	
ذ: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر رضا ملک پور الفشار	
ر: عضو هیات داوران (خارجی)	
نماینده تحصیلات تکمیلی	سرکار خانم دکتر مهدیه نظری	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۱۹/۷۳ مورد تأیید قرار گرفت.

